Encyclopédie Médico-Chirurgicale 11-913-A-10

Anticoagulants – utilisation pratique

B Boneu

Résumé. – *Quatre catégories de médicaments anticoagulants sont aujourd'hui disponibles : les antivitamines K (AVK), les héparines, le danaparoïde (ou Orgaran®) et les hirudines. Les AVK sont administrées per os et s'opposent au processus de gammacarboxylation de plusieurs facteurs de coagulation, les rendant ainsi fonctionnellement inactifs. La dose nécessaire d'AVK doit être ajustée pour chaque malade selon les résultats de l'INR (international normalized ratio). Les héparines catalysent l'inactivation de plusieurs facteurs de la coagulation par l'antithrombine, un inhibiteur polyvalent normalement présent dans la circulation. On distingue l'héparine naturelle non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) obtenues après dépolymérisation des chaînes polysaccharidiques de l'HNF. Les propriétés pharmacocinétiques et anticoagulantes de ces deux types d'héparines sont différentes. Parce qu'elles sont mieux tolérées, aussi efficaces et plus faciles d'administration, les HBPM ont remplacé l'HNF dans la plupart de ses indications. L'Orgaran® est un héparinoïde qui peut être utilisé en cas d'intolérance à l'héparine (thrombopénie héparino-induite). L'hirudine est un polypeptide purifié à partir de la salive de la sangsue qui est obtenu désormais par génie génétique. L'hirudine inhibe directement la thrombine. Ses indications sont restreintes à la prévention des thromboses après chirurgie orthopédique de la hanche et du genou et au traitement des thromboses survenant dans un contexte de thrombopénie héparino-induite.*

Introduction

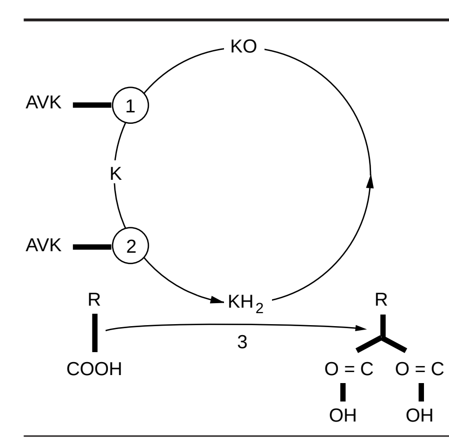
Pendant de très nombreuses années, seulement deux classes de médicaments anticoagulants étaient disponibles : les antivitamines K (AVK) administrées per os et l'héparine non fractionnée (HNF) administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée. À partir de 1985, les premières héparines à bas poids moléculaire (HBPM) obtenues par dépolymérisation de l'HNF ont été commercialisées. Parce qu'elles sont aussi efficaces et d'une utilisation plus commode que l'HNF, les HBPM ont presque totalement remplacé l'HNF dans le domaine de la prévention et du traitement des thromboses veineuses, ainsi que dans le traitement de l'angor instable. Des extensions d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont attendues pour les traitements de l'embolie pulmonaire et des thromboses artérielles. Dans l'avenir, il est possible que des héparines de synthèse remplacent les HBPM. Récemment, un héparinoïde, l'Orgaran®, et deux hirudines recombinantes ont été commercialisés. Les indications essentielles de ces deux nouvelles classes thérapeutiques sont la prévention et le traitement des thromboses survenant dans un contexte d'allergie à l'héparine.

Le nombre des références a été volontairement limité. Le lecteur trouvera une bibliographie exhaustive dans les références [3, 4, 7, 8, 9].

Antivitamines K [7]

MÉCANISME DE L'EFFET ANTICOAGULANT DES AVK

La vitamine K intervient au stade ultime de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X. La vitamine K est un cofacteur de la carboxylase qui transforme une dizaine de



1 *Mécanisme d'action des antivitamines (AVK). Les AVK inhibent l'activité de deux enzymes nécessaires au processus de réduction de la vitamine K naturelle oxydée (KO) : la vitamine K époxyréductase (1) et la vitamine K réductase (2). La vitamine K réduite (KH_2) est le cofacteur de la carboxylase (3) qui assure la γ-carboxylation des facteurs II, VII, IX, X et des protéines C et S.*

molécules d'acide glutamique de l'extrémité NH_2 terminale de la chaîne polypeptidique de chacun de ces facteurs en acide gammacarboxyglutamique. Seuls les facteurs gammacarboxylés peuvent se lier aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires par l'intermédiaire de ponts calciques et participer à la génération de thrombine, notamment à la surface des plaquettes activées.

Pour jouer son rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K doit être sous forme réduite, alors que la vitamine K naturelle d'origine alimentaire est oxydée. Les AVK empêchent la réduction de la vitamine K en inhibant l'activité de deux enzymes impliquées dans ce mécanisme (*fig 1*).

Plus récemment, on a reconnu l'effet de la vitamine K sur la gammacarboxylation de la protéine C et de la protéine S, éléments essentiels d'un système inhibiteur de la génération de thrombine à la surface de l'endothélium. Bien qu'il soit difficile d'évaluer l'importance respective de ces effets sur les facteurs de la coagulation et sur ce système inhibiteur, on sait que les malades qui

Bernard Boneu : Professeur d'hématologie, praticien hospitalier, laboratoire d'hématologie, hôpital de Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, 31403 Toulouse cedex 4, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Boneu B. Anticoagulants – utilisation pratique. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Cardiologie, 11-913-A-10, 2000, 8 p.

Tableau I. – Principales caractéristiques des antivitamines K.

Médicaments	Demi-vie (h)	Durée d'action (h)	Posologie (mg/j) (1)	Dose/comprimé (mg)
Demi-vie courte				
acénocoumarol (Sintrom®)	8 à 9	48 à 96	2 à 10	1 ou 4
phénindione (Pindione®)	5 à 10	24 à 48	50 à 100	50
Demi-vie longue				
tioclomarol (Apegmone®)	24	48 à 72	4 à 8	4
fluindione (Préviscan®)	30	48	5 à 40	20
warfarine (Coumadine®)	35 à 45	96 à 120	2 à 15	2 ou 10

(1) La dose quotidienne varie considérablement d'un sujet à l'autre et doit être adaptée selon les résultats de l'*international normalized ratio*.

présentent des thromboses en rapport avec un déficit constitutionnel en ces deux inhibiteurs tirent bénéfice d'un traitement anticoagulant par les AVK.

Plus de 90 % des AVK absorbées per os circulent dans le plasma liées à l'albumine. Cette forme liée est pharmacologiquement inactive. Lorsque la concentration de la forme libre diminue du fait de son utilisation par le foie, une partie de la forme liée se dissocie de l'albumine et devient pharmacologiquement active. Ceci explique en partie l'effet prolongé des AVK après l'arrêt du traitement, ainsi que des phénomènes de surdosage qui peuvent apparaître quand d'autres médicaments qui déplacent les AVK de l'albumine sont administrés simultanément.

La demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2-3 jours (facteurs X, II). Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les taux diminuent seront les facteurs dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue. Équilibrer un traitement d'AVK demande donc plusieurs jours et en pratique jamais moins de 1 semaine.

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES [9]

Les AVK appartiennent à deux grandes classes, les coumariniques (Apegmone®, Coumadine®, Sintrom®) et les dérivés de l'indanedione (Préviscan®, Pindione®). Le tableau I résume les principales caractéristiques des AVK disponibles en France. On distingue les AVK à demi-vie courte dont l'effet anticoagulant apparaît en 24-48 heures et les AVK à demi-vie longue dont l'effet anticoagulant apparaît en 48-96 heures. Plus la demi-vie de l'AVK est longue, plus longue est la durée de réversibilité de l'effet anticoagulant après l'arrêt du traitement. En pratique elle varie de 2 à 5 jours.

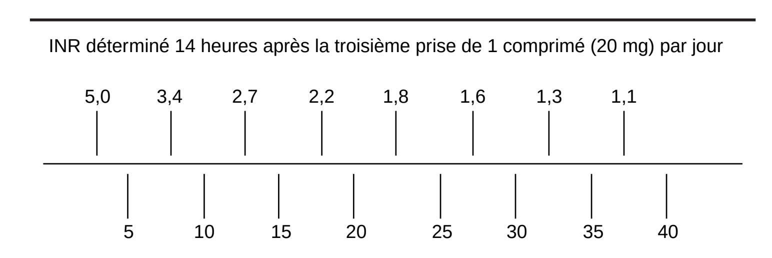
La posologie conseillée pour les AVK dépend de la molécule utilisée et de la sensibilité du malade au médicament. Cette sensibilité est imprévisible et la posologie doit être étroitement ajustée en fonction des résultats de la surveillance biologique. Il existe grossièrement une équivalence thérapeutique entre les comprimés d'AVK appartenant à des classes différentes.

En cas d'instabilité de l'effet anticoagulant, il est recommandé d'utiliser de préférence une molécule à longue demi-vie.

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT [3, 4, 7, 9]

Un traitement à AVK se surveille avec le temps de Quick exprimé en INR et non pas en taux de prothrombine. Le temps de Quick est sensible à l'abaissement de trois facteurs vitamine K-dépendants, les facteurs II, VII et X. L'INR correspond au rapport du temps de Quick du patient sur celui du témoin élevé à la puissance de l'index de sensibilité international (ISI). L'ISI exprime la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé. La valeur de l'ISI peut varier de 1 pour une thromboplastine sensible à 2,5 pour une thromboplastine peu sensible. Chez un sujet normal, en l'absence de traitement AVK, l'INR est égal à 1 ou très proche de 1.

Dans la majorité des indications de traitement AVK, l'INR recherché est compris entre 2 et 3. Lorsque le test est effectué avec une thromboplastine sensible, le taux de prothrombine est compris entre 25 et 35 %, tandis qu'il est compris entre 35 et 50 % pour une thromboplastine peu sensible. Le taux de prothrombine varie donc significativement chez un même malade en fonction du réactif utilisé, c'est pourquoi il ne permet pas de surveiller correctement un traitement d'AVK. Le temps de céphaline activé (TCA) est inutile sauf au cours d'un relais HNF-AVK où il sert à surveiller le traitement par héparine.



2 *Abaque permettant de prévoir la dose moyenne d'équilibre au Préviscan® à partir du 3e jour de traitement.*
Cet abaque a été construit à partir d'observations réalisées chez 35 malades traités par 1 comprimé de Préviscan® (20 mg) administré le soir entre 18 et 20 heures. Son utilité a été évaluée chez 45 malades traités prospectivement. Un tel abaque ne dispense pas de réaliser la surveillance traditionnelle du traitement. Il permet le plus souvent de réduire de moitié le temps nécessaire pour atteindre la dose moyenne d'équilibre.

CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT

Un traitement d'AVK est souvent prescrit en relais d'une héparinothérapie initiale. Dans ce cas, il faut maintenir inchangée la dose d'héparine et administrer simultanément l'AVK jusqu'à ce qu'un INR supérieur ou égal à deux soit obtenu pendant 2 jours consécutifs.

La dose initiale d'AVK est de 1 comprimé par jour, pris le soir de préférence à heure fixe. Cette recommandation est due au fait que le contrôle de l'INR est généralement réalisé le matin, qu'il est possible d'en avoir le résultat dans l'après-midi et de modifier si nécessaire la dose du soir. Le premier contrôle a lieu 36 ou 72 heures après la première prise. La dose administrée est ajustée par quart de comprimé en plus ou en moins selon le résultat de l'INR mesuré toutes les 48 ou 72 heures pendant cette phase d'équilibration selon que la demi-vie d'anticoagulant est courte ou longue. La dose d'équilibre peut varier considérablement d'un malade à l'autre, d'un quart de comprimé à 2 comprimés par jour. Pour un certain nombre d'AVK, des abaques aident le médecin à prédire la dose d'équilibre qui sera nécessaire en fonction de l'INR obtenu par exemple à la 72e heure après le début du traitement *(fig 2)* [2, 5].

INTERFÉRENCES MÉDICAMENTEUSES [3, 4]

Tout médicament se liant aux albumines peut déplacer les AVK et augmenter l'effet anticoagulant d'une dose inchangée. D'autres médicaments (aspirine, anti-inflammatoires) exercent un effet antiagrégant qui s'ajoute à l'effet anticoagulant des AVK. D'autres molécules exercent un effet d'induction enzymatique et rendent le

Tableau II. – Traitement anticoagulant oral : interférences médicamenteuses les plus importantes [3].

	Médicaments cardiovasculaires	Antibiotiques	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Neuroleptiques	Médicaments de l'appareil digestif	Divers
Médicaments potentialisants	amiodarone quinidine propranolol propafénone sinvastatine sulfinpirazone fibrates	cotrimoxazole ciprofloxacine érythromycine tétracycline isoniazide métronidazole fluconazole miconazole	aspirine phénylbutazone piroxicam		cimétidine oméprazole	tamoxifène danazol
Médicaments inhibiteurs		rifampicine nafcilline		carbamazépine phénobarbital phénytoïne	sucralfate	vitamine K

Tableau III. – Contenu en vitamine K de quelques aliments.

Aliments	Vitamine K (µg)/% g	Aliments	Vitamine K (µg)/% g
Lait entier	1	Viande de lapin	4,5
Côtelette	5,7	Blancs de Poulet	4,5
		Viande de cheval	6,7
Jambon	7,3	Bœuf fumé	7,1
Pain blanc	3,3	Rouget	3,7
Filet de poisson	4	Sole	3,8
Thon frais	10	Thon en boîte	11
Fromage	5	Pommes de terre	4
Semoule	3,8	Pâtes	3,8
Riz	3,8	Maïs	3,8
Pain	3	Huile d'olive	50
Beurre	50	Carottes	10
Champignons	6,4	Asperges	11
Épinards	108	Tomates	18
Laitue	160	Betteraves	4
Brocolis	33	Choux	34
Choux-fleurs	33	Concombres	4
Petits pois	7	Haricots	14
Pommes	4,6	Framboises	12
Oranges	4	Œufs	25

malade résistant. Le tableau II résume les principales interactions médicamenteuses. La prescription de l'un de ces médicaments doit s'accompagner d'une vérification de l'INR et d'une correction de la dose si nécessaire.

IMPORTANCE DE L'ALIMENTATION [3, 4]

L'effet anticoagulant des AVK varie avec la quantité de vitamine K ingérée quotidiennement. Le tableau III donne le contenu en vitamine K de quelques aliments. On peut voir que certains aliments sont particulièrement riches en vitamine K (laitue, épinards, choux, choux-fleurs, brocolis). La consommation de ces aliments est certes autorisée mais avec modération. Il est important de conserver un régime alimentaire équilibré et constant dans le temps. Pour mémoire, il a été observé que, pendant l'été, il était souvent nécessaire d'augmenter la dose d'AVK, probablement en raison d'une ingestion plus importante de légumes verts.

CONDUITE À TENIR EN CAS DE SURDOSAGE [7]

La fréquence des incidents hémorragiques mortels varie de 0,25 % à 0,8 % et celle des hémorragies graves de 1,1 % à 4,9 % par an et par malade, selon les séries publiées. Le risque d'hémorragie augmente de façon exponentielle avec l'INR et il devient toujours préoccupant lorsque l'INR est supérieur à cinq. Selon la gravité du surdosage et l'estimation du risque hémorragique, trois mesures pourront être adoptées *(tableau IV)* [5] : la suspension transitoire du traitement, l'administration de vitamine K, la perfusion d'un concentré de facteurs vitamine K-dépendants (PPSB ou Kaskadil®). On notera que les doses de vitamine K nécessaires et suffisantes pour corriger un surdosage modéré sont faibles. En cas d'administration d'une dose

Tableau IV. – Proposition de conduite à tenir en cas de surdosage en antivitamine K.

Circonstances	Conduite à tenir
INR < 5, pas de saignement	Sauter la prochaine prise, puis réduire la dose
5 ⩽ INR ⩽ 9, pas de saignement	Sauter la prochaine prise, 1 à 2 mg de vitamine K per os, puis réduire la dose
INR > 9, pas de saignement	Sauter la prochaine prise, 3 à 5 mg de vitamine per os, puis réduire la dose
INR > 20, ou saignement majeur quel que soit l'INR	Vitamine K 10 mg par voie intraveineuse lente et Kaskadil® (30 U/kg) Vitamine K selon l'INR 12 h après

La réversion de l'effet anticoagulant est immédiate après perfusion de Kaskadil®, survient en 12 à 24 heures après administration de vitamine K. L'administration de fortes doses de vitamine K entraîne une résistance aux antivitamines K pendant une dizaine de jours. INR : *international normalized ratio*.

trop importante, un phénomène de résistance apparaît à la reprise du traitement et plusieurs jours sont nécessaires pour récupérer une sensibilité correcte au traitement.

CONTRE-INDICATION AU TRAITEMENT [3, 4]

Depuis que les traitements par AVK sont le plus souvent conduits avec une intensité modérée (INR : 2-3), l'âge ne constitue pas une contre-indication majeure. Toute situation à risque de saignement (fibrome utérin, ulcère en évolution, varices œsophagiennes) peut constituer une contre-indication au traitement, ainsi d'ailleurs que des causes psychiatriques ou environnementales.

Les AVK sont tératogènes pour le fœtus lorsqu'elles sont administrées pendant le premier trimestre de la grossesse : dysplasie et hypoplasie nasale, nanisme, atrophie du nerf optique, cataracte congénitale, retard mental. Le risque maximal est situé entre la sixième et la 12e semaine. Elles exposent l'enfant à un risque de saignement pendant le dernier trimestre et à l'accouchement. En pratique, ils ne peuvent être utilisés que durant le deuxième trimestre. La warfarine (Coumadine®) ne passe pas dans le lait maternel. On manque de données certaines pour les autres AVK ; il ne faut donc pas les prescrire chez une femme qui allaite.

« CLINIQUES D'ANTICOAGULANT » [3, 4]

Dans certains pays, les aspects pratiques du traitement par AVK sont pris en charge par des structures spécialisées appelées cliniques d'anticoagulant. De telles structures n'existent pas à ce jour dans notre pays. Une clinique d'anticoagulant n'est pas destinée à remplacer le médecin traitant, mais elle lui fournit un support logistique de conseil en prenant en charge l'éducation et l'information du malade et en utilisant des méthodes de prescription assistée par ordinateur.

Il est démontré que l'éducation du malade et la prescription assistée par ordinateur augmentent la sécurité et la qualité et du traitement. Plusieurs études démontrent que la morbidité liée aux accidents

hémorragiques ou aux récidives de thrombose est réduite d'un facteur deux à trois lorsqu'un malade est suivi par une telle structure en comparaison avec un suivi conventionnel.

Héparines

Il existe deux catégories d'héparines, l'héparine standard ou HNF et les HBPM dont les propriétés pharmacologiques, le mode d'administration et la surveillance sont différents.

HÉPARINE NON FRACTIONNÉE [8]

Structure et hétérogénéité de l'HNF

L'héparine est un polysaccharide sulfaté naturel présent dans les mastocytes et extrait industriellement du poumon du bœuf et de l'intestin de porc. L'héparine est constituée d'un enchaînement d'acide iduronique et de glucosamine contenant en moyenne deux groupements sulfatés par unité disaccharidique. Le poids moléculaire (PM) de l'héparine varie de 3 000 Da à 30 000 Da, avec un pic de distribution maximal compris entre 13 000 Da et 15 000 Da. La longueur des chaînes d'héparine est donc très variable.

Un motif pentasaccharidique spécifique distribué au hasard sur les chaînes d'héparine a été identifié puis synthétisé. Grâce à cette structure, l'héparine se lie à l'antithrombine et exerce ses effets anticoagulants. Dans les préparations d'héparine utilisées en thérapeutique, seulement un tiers des chaînes polysaccharidiques portent la séquence pentasaccharidique responsable de la liaison à l'antithrombine. Cette fraction qui se lie à l'antithrombine supporte l'essentiel du pouvoir anticoagulant et antithrombotique de l'héparine. La fraction d'héparine qui ne se lie pas à l'antithrombine (deux tiers des chaînes polysaccharidiques) est dépourvue d'effet anticoagulant, mais potentialise les effets antithrombotiques de la fraction de haute affinité pour l'antithrombine.

Mécanismes de l'effet anticoagulant [8]

L'héparine se lie à l'antithrombine, modifie sa conformation, et accélère d'environ 1 000 fois la vitesse d'inactivation des enzymes générées au cours de la cascade de la coagulation. Il se forme un complexe covalent enzyme-antithrombine dans lequel l'enzyme perd son activité. L'héparine se détache de ce complexe et redevient disponible pour catalyser une nouvelle interaction enzyme-antithrombine.

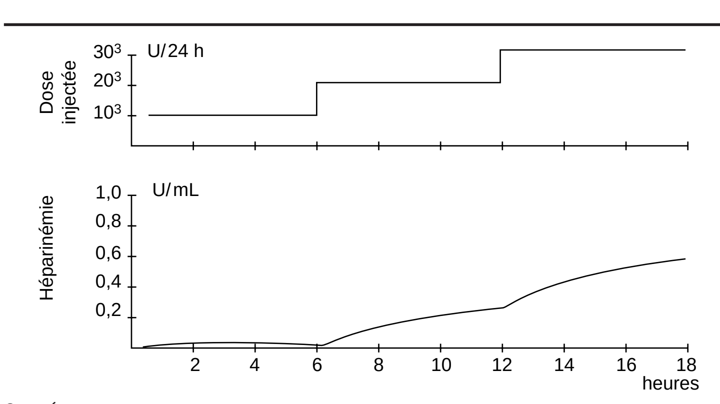
Dans la coagulation, les premières traces de thrombine générées catalysent sa propre formation : activation des plaquettes qui sont un support essentiel des interactions des facteurs de la coagulation, activation des facteurs XI, VIII et V. Ainsi, l'inhibition des premières traces de thrombine retarde considérablement, ou empêche toute génération ultérieure de thrombine. L'essentiel de l'effet anticoagulant de l'héparine peut se résumer à cette propriété.

L'héparine mobilise également l'inhibiteur de la voie extrinsèque ou TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), ce qui contribue à prolonger le temps de coagulation, indépendamment de son effet sur l'antithrombine. Le TFPI, en association avec le facteur Xa, est un inhibiteur du complexe facteur tissulaire-facteur VIIa.

Les plaquettes activées libèrent un facteur antihéparinique (facteur 4) qui neutralise l'héparine, in vivo comme in vitro. C'est pourquoi les prélèvements destinés à surveiller le traitement doivent être acheminés rapidement au laboratoire et traités dans les meilleurs délais.

Propriétés pharmacocinétiques. Conséquences pratiques pour l'utilisation de l'héparine [8]

Après injection d'un bolus intraveineux, le temps de demi-disparition (demi-vie) de l'héparine varie avec la dose administrée. Il est d'autant plus court que la dose est faible et d'autant plus long que la dose est élevée, jusqu'à tendre vers un plateau. Cette



3 *Évolution de l'activité antifacteur Xa circulante chez des volontaires sains recevant pendant 6 heures des doses croissantes d'héparines standards : 10 000, 20 000 et 30 000 UI/24 h. On peut observer qu'il n'y a pas de proportionnalité entre la dose injectée et l'héparinémie générée. Cette observation résulte de la prolongation du temps de demi-disparition avec l'augmentation de la dose et donc de la concentration plasmatique générée. En pratique, il est difficile de prévoir le niveau d'anticoagulation pour une dose donnée et il est nécessaire de surveiller fréquemment le traitement afin d'adapter la dose au résultat souhaité. Ces problèmes complexes n'existent pas avec les héparines à bas poids moléculaire dont le temps de demi-disparition reste constant quelle que soit la dose administrée.*

propriété essentielle explique qu'il n'y a pas de proportionnalité entre la dose d'héparine délivrée et l'effet biologique résultant. La figure 3 montre la relation qui existe entre l'effet anticoagulant généré et l'injection de doses croissantes d'héparine en perfusion continue. Cette propriété explique également que lorsque le médicament est administré à faible dose par voie sous-cutanée, par exemple dans le cadre d'un traitement préventif (5 000 U, deux fois par jour), sa biodisponibilité apparente est faible, classiquement de l'ordre de 30 %. À ce régime posologique, la concentration plasmatique du médicament est relativement basse et l'héparine est alors éliminée avec une demi-vie brève, ce qui diminue la biodisponibilité apparente. À plus forte dose, par exemple pour traiter une thrombose veineuse constituée (15 000 U, deux fois par jour), les concentrations plasmatiques générées sont plus élevées, l'héparine est alors éliminée plus lentement et la biodisponibilité apparente tend vers 100 %. Les doses nécessaires pour traiter une thrombose veineuse par l'HNF administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée sont en effet comparables.

Aux doses utilisées en thérapeutique, l'HNF est essentiellement éliminée par un système cellulaire de clairance, endothélium et système réticuloendothélial. Le rein intervient peu dans cette élimination. L'HNF peut donc être utilisée sans précaution particulière chez l'insuffisant rénal.

Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la réponse anticoagulante à une même dose d'héparine. Cette variabilité résulte de plusieurs facteurs. Il peut s'agir d'une variation de demi-vie : pour une dose usuelle utilisée en thérapeutique (50 U/kg), la demi-vie peut varier de 30 à 90 minutes. Il peut s'agir d'une hypocoagulabilité variable pour une même concentration d'héparine ; l'héparine en effet se lie de façon non spécifique à d'autres protéines que l'antithrombine. Ce phénomène peut être augmenté en cas de syndrome inflammatoire, par exemple à l'occasion d'une maladie thromboembolique. Un taux de facteur VIII élevé, ici encore souvent observé au cours d'une phlébite ou d'une embolie pulmonaire, peut diminuer l'effet anticoagulant de l'héparine. En conclusion, la dose d'héparine doit être ajustée pour chaque malade en fonction des résultats de la surveillance biologique.

Expression des doses, modes d'administration et conduite pratique du traitement [9]

Par habitude, certains expriment encore les doses d'héparine en milligrammes. Le personnel soignant convertit automatiquement cette dose en unités internationales en utilisant la formule 1 mg = 100 UI. Cette habitude doit être abandonnée pour plusieurs raisons. L'activité spécifique de l'héparine est aujourd'hui comprise entre 150

Tableau V. – Héparine non fractionnée et traitement curatif d'une maladie thromboembolique veineuse : mode d'administration, surveillance biologique par le temps de céphaline activé (TCA) et l'héparinémie.

Mode d'administration	Moment du prélèvement	Héparinémie (UI/mL)	TCA malade/témoin
Perfusion continue intraveineuse	Indifférent	0,3 à 0,6	2 à 3
Voie sous-cutanée	Mi-chemin entre deux injections	0,3 à 0,6	2 à 3
	Avant injection suivante	0,15	1,5

et 200 UI/mg selon les produits. Elle n'est jamais indiquée par le fabricant sur les flacons utilisés ; enfin, elle est source d'erreurs de dose potentiellement graves. Un mL de solution injectable peut contenir 1 000, 5 000 ou 25 000 UI. La solution la plus concentrée est réservée à la voie sous-cutanée.

Les deux indications majeures de l'HNF sont la prévention et le traitement de la maladie veineuse thromboembolique. Les traitements des thromboses artérielles et des cavités cardiaques obéissent aux mêmes règles.

Le traitement préventif utilise des doses de 5 000 U, deux ou trois fois par jour, administrées par voie sous-cutanée, sans surveillance du TCA qui d'ailleurs est très peu allongé par ces doses. En cas de risque thrombotique particulièrement élevé, il est recommandé d'ajuster la dose de façon que le TCA soit prolongé de 1,2 à 1,3 fois le temps du témoin quand le prélèvement est effectué à mi-chemin entre deux injections. En réalité la complexité de ce schéma thérapeutique fait qu'il n'est plus utilisé en pratique.

Le traitement curatif utilise une dose ajustée au poids et à l'allongement du TCA. En raison d'une grande variabilité interindividuelle de la sensibilité au traitement, la dose administrée peut varier de 400 à 800 U/kg/24 h. Le médicament s'administre en perfusion continue après un bolus intraveineux de 50 à 70 U/kg de façon à obtenir plus rapidement un état d'équilibre. On peut aussi utiliser la voie sous-cutanée en deux injections par 24 heures.

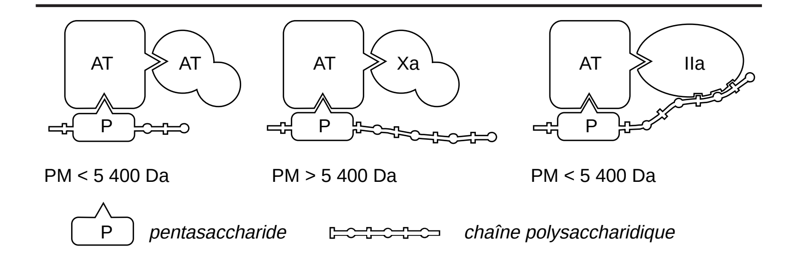
La surveillance du traitement est effectuée par le TCA seul, parfois associé à l'héparinémie, examens réalisés quotidiennement voire encore plus fréquemment. La sensibilité des réactifs TCA vis-à-vis d'une même concentration d'héparine peut varier significativement et malheureusement ce problème de non-standardisation n'est pas résolu aujourd'hui. Le tableau V indique les résultats qu'il convient de cibler. Dans certains cas la détermination de l'héparinémie est utile, notamment dans deux circonstances : quand le TCA est anormalement long pour une dose administrée faible (< 400 U/kg/24 h) et inversement quand le TCA est insuffisamment allongé pour une dose administrée anormalement haute (> 700 U/kg/24 h). Dans le premier cas, la constatation d'une héparinémie très faible (< 0,15 UI/mL) fera rechercher un déficit méconnu en facteur de coagulation ou un anticoagulant circulant ainsi que cela a été expliqué plus haut. Dans le second cas se pose le problème de savoir s'il est absolument nécessaire de prolonger le TCA jusque dans les zones thérapeutiques définies dans le tableau I, même si l'héparinémie est dans les zones thérapeutiques.

Chaque fois que cela est possible, l'AVK est introduite entre le premier et le troisième jour du traitement selon les modalités indiquées plus haut, afin de raccourcir la durée totale du traitement héparinique et de réduire le risque de thrombocytopénie immunoallergique.

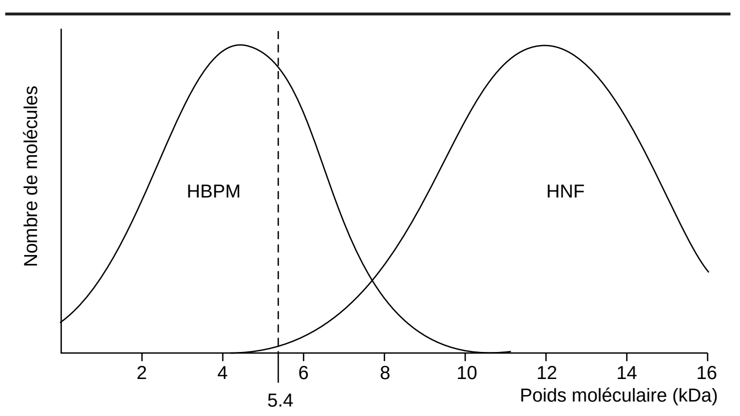
HÉPARINE DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE

Structure et hétérogénéité et mécanisme des effets anticoagulants des HBPM [8]

Divers procédés chimiques ou enzymatiques permettent d'obtenir des HBPM à partir de l'HNF. Leur distribution de PM va de



4 *Représentation schématique des interactions entre héparine, antithrombine, facteur Xa et facteur IIa.*
La chaîne polysaccharidique d'héparine est représentée avec son motif pentasaccharidique (P) permettant la liaison de l'héparine à l'antithrombine (AT). L'inhibition de la thrombine (IIa) requiert une liaison non spécifique entre la chaîne d'héparine et la thrombine. Cette liaison ne peut se faire que si la chaîne d'héparine contient plus de 17 sucres (PM > 5 400 Da). L'inhibition du facteur Xa ne requiert pas cette liaison non spécifique.



5 *Distribution du poids moléculaire de l'héparine non fractionnée (HNF) et d'une héparine à bas poids moléculaire (HBPM).*
La quasi-totalité des chaînes d'HNF ont un poids moléculaire supérieur à 5 400 Da, tandis qu'une proportion variable des chaînes d'HBPM ont un poids moléculaire supérieur ou inférieur à 5 400 Da. Au-dessus de ce seuil critique, les chaînes d'héparine inhibent la thrombine et le facteur Xa tandis qu'au-dessous de ce seuil, les chaînes d'héparine inhibent le facteur Xa exclusivement. Ainsi, le rapport anti-Xa/anti-IIa de l'HNF est égal à 1 (conventionnellement), tandis que celui des HBPM est supérieur à 1. Pour les HBPM, la proportion de chaînes dont le PM est supérieur à 5400 Da varie significativement, ce qui explique que le rapport anti-Xa/anti-IIa varie de 1,5-2 à 3,5-4 selon les médicaments.

2 000 Da à 10 000 Da avec un pic de fréquence maximal à environ 5 000 Da. Les chaînes d'HBPM qui ont un PM supérieur à 5 400 Da catalysent l'inhibition de la thrombine et du facteur Xa, tandis que les chaînes d'HBPM qui ont un PM inférieur à 5 400 Da ne catalysent que l'inhibition du facteur Xa (*fig 4*). Une liaison non spécifique entre la chaîne d'héparine et la thrombine est en effet nécessaire à l'inhibition de cette enzyme. La proportion de chaînes dont le PM est supérieur ou inférieur à 5 400 Da varie selon la préparation d'HBPM, et cette proportion conditionne le rapport anti-Xa/anti-IIa qui caractérise une préparation donnée (*fig 5*). Innohep® contient une relativement importante proportion de chaînes dont le PM est supérieur à 5 400 Da et a un rapport anti-Xa/anti-IIa entre 1,5 et 2, tandis que Lovenox®, qui en contient une plus faible proportion, a un rapport anti-Xa/anti-IIa d'environ 3,5.

L'aptitude d'une HBPM à prolonger le TCA est directement reliée à sa richesse en longues chaînes, ou plus simplement au rapport anti-Xa/anti-IIa : Innohep® prolonge plus le TCA que Lovenox®. L'efficacité thérapeutique et le risque hémorragique induit semblent indépendants du rapport anti-Xa/anti-IIa et de l'allongement du TCA.

Éléments de pharmacocinétique : conséquences pratiques [8]

Le temps de demi-vie des HBPM est indépendant de la dose administrée, ce qui est très différent de l'HNF. Pour les doses habituellement utilisées en thérapeutique, la demi-vie des HBPM est

Tableau VI. – Doses recommandées dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses pour les différentes héparines de bas poids moléculaire ; héparinémie moyenne anti-Xa obtenue au cours d'un traitement curatif au pic d'activité ; importance de l'allongement du temps de céphaline activé (TCA).

	HBPM	Dose (U anti-Xa)	Héparinémie (U anti-Xa/mL)	Allongement du TCA
Prévention du risque modéré	Fraxiparine®	3 000/24 h		
	Lovenox®	2 000/24 h(1)		
	Fragmine®	2 500/24 h		
	Clivarine®	1 750/24 h		
	Innohep®	2 500/24 h(2)		
Prévention du risque élevé	Fraxiparine®	3 000/24 h(3)		
	Lovenox®	4 000/24 h(1)		
	Fragmine®	5 000/24 h		
	Clivarine®	4 200/24 h		
	Innohep®	4 500/24 h(2)		
Traitement curatif	Fraxiparine®	90 U/kg/12 h	0,8	+(5)
	Lovenox®	100 U/kg/12 h(1)	0,9	+
	Fragmine®	100 U/kg/12 h	0,6	++
	Innohep®	175 U/kg/24 h	0,8	+++
	Fraxodi®	180 U/kg/24 h(4)	1,3	++

(1) La dose de Lovenox® s'exprime aussi en milligrammes, 1 mg = 100 U.
(2) Lorsque le risque est jugé intermédiaire, la dose recommandée est 3 500 U.
(3) Pour Fraxiparine®, la dose est la même en cas de risque modéré ou élevé. En cas de chirurgie orthopédique, la dose recommandée est de 40 U/kg pour les 2 premiers jours puis 60 U/kg à compter du troisième jour, soit pour un patient de 70 kg 2 800 U puis 4 200 U/24 heures, c'est-à-dire une dose comparable à celle des autres héparines.
(4) Fraxodi® correspond à la Fraxiparine® 2 fois concentrée ; noter que l'héparinémie produite est différente de celle de Innohep® malgré une dose administrée comparable.
(5) L'allongement du TCA reste très modéré avec Fraxiparine® et Lovenox® (1,2 à 1,4 fois le témoin) mais devient très significatif pour Innohep® (2 à 3 fois le témoin) et Fraxodi® (2 fois le témoin). Ce renseignement est donné pour information puisque la surveillance biologique repose sur l'héparinémie anti-Xa.

environ deux fois plus longue que celle de l'HNF. Après administration par voie sous-cutanée, cette demi-vie est d'environ 4 heures.

Les HBPM sont pour l'essentiel éliminées par le rein, dans les urines. Elles se lient beaucoup moins que l'héparine standard aux protéines plasmatiques et il existe moins de variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques. Ces propriétés expliquent que :

– la biodisponibilité apparente de la voie sous-cutanée est proche de 100 % quelle que soit la dose administrée ; en conséquence, la voie préférentielle d'administration est la voie sous-cutanée ;

– l'effet biologique d'une dose donnée est prévisible, contrairement à ce qui est observé pour l'HNF ;

– en cas d'insuffisance rénale, il y a risque d'accumulation et de surdosage pour la plupart des HBPM.

■ *Expression des doses, mode d'administration et conduite pratique du traitement* [9]

Les doses d'HBPM s'expriment désormais en unités internationales anti-Xa. Pour une préparation cependant (Lovenox®), l'expression des doses continue à se faire en milligrammes : 1 mg de Lovenox® équivaut à 100 U anti-Xa.

Les HBPM sont utilisées dans le domaine de la prévention et du traitement des thromboses veineuses et dans le traitement de l'angor instable en association avec un antiagrégant.

Le traitement préventif utilise des doses comprises entre 1 750 et 5 000 U anti-Xa par jour, délivrées en une injection sous-cutanée par 24 heures. La dose varie selon le niveau de risque et la spécialité utilisée *(tableau VI)*. Ce traitement ne nécessite pas de surveillance biologique.

Le traitement curatif utilise des doses adaptées au poids du patient. La dose calculée s'administre en deux injections sous-cutanées par 24 heures ou, pour certaines HBPM, en une injection sous-cutanée par 24 heures. L'ensemble des travaux cliniques qui ont permis aux HBPM d'obtenir leur AMM pour le traitement curatif des thromboses veineuses a été conduit sans surveillance biologique. Il n'est donc pas nécessaire de surveiller le traitement sauf en cas de risque hémorragique, chez le sujet âgé ou atteint d'insuffisance rénale. Les HBPM s'éliminent par le rein et il y a risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. Traditionnellement la surveillance biologique s'effectue au pic d'activité, soit 3 à 4 heures après l'injection lorsque le traitement comporte deux injections par jour ou 4 à 5 heures après l'injection lorsqu'il s'agit d'un traitement avec une seule injection par jour. Mieux vaut attendre la 48e heure du traitement pour dépister une accumulation et répéter éventuellement l'examen tous les 2 à 3 jours. Étant donné que les HBPM allongent le TCA de façon très variable. Ce test ne peut pas être utilisé pour la surveillance selon la molécule. Il est d'usage de demander une héparinémie par méthode anti-Xa. Le tableau VI montre que l'héparinémie moyenne produite par la même dose de deux HBPM différentes varie de façon significative. Chaque produit a donc ses propres règles d'utilisation qu'il convient de respecter scrupuleusement afin d'éviter un surdosage.

PROBLÈMES COMMUNS À L'HNF ET AUX HBPM

■ *Conduite à tenir en cas d'hémorragie* [8]

Un accident hémorragique sérieux peut survenir dans 2 à 5 % des traitements hépariniques bien conduits. Le risque hémorragique des HBPM est presque aussi important que celui de l'HNF, en dépit d'un allongement moindre du TCA. Ce risque est relié à la dose administrée et il est aggravé en cas d'insuffisance rénale même modérée en raison d'une possible accumulation du médicament. L'antidote de l'héparine est le sulfate de protamine dont 1 mL neutralise 1 000 U d'HNF. La neutralisation d'une HBPM par la protamine est incomplète. Seules les longues chaînes qui inhibent à la fois les facteurs IIa et Xa sont neutralisés. Après administration de protamine chez un malade traité par HBPM, il persiste une activité anti-Xa résiduelle qui n'est pas neutralisable. Un surdosage important en protamine est prohémorragique. La protamine peut entraîner une bradycardie et une hypotension. Dans le calcul de la dose, il faut tenir compte de la dose d'héparine administrée et de la quantité d'héparine encore en circulation au moment où l'hémorragie est détectée. Il convient de se rappeler que la demi-vie de l'HNF est d'environ une heure lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse et celle des HBPM par voie sous-cutanée d'environ 4 heures.

■ *Thrombocytopénie induite par l'héparine* [6, 8]

Dans 1 à 2 % des cas, un traitement par l'héparine peut entraîner une thrombocytopénie immunoallergique. L'organisme fabrique un anticorps dirigé le plus souvent contre le complexe héparine-facteur 4 plaquettaire. L'anticorps active les plaquettes et les cellules endothéliales qui synthétisent du facteur tissulaire et libèrent des microparticules riches en phospholipides procoagulant. Il en résulte une agrégation intravasculaire des plaquettes et une activation

systémique de la coagulation. Cette réaction immunologique survient typiquement entre le cinquième et le 20e jour de traitement, parfois plus tôt en cas de sensibilisation préalable. Elle est indépendante de la dose administrée et peut survenir quel que soit le type d'héparine administrée, encore qu'elle soit plus rare avec les HBPM qu'avec l'HNF. Dans un ordre croissant de gravité, elle se manifeste par une chute des plaquettes de plus de 50 % ou au-dessous de 100 000/mm^3, par une aggravation de la thrombose traitée, par une apparition de manifestations thrombotiques veineuses ou artérielles associées parfois à une véritable coagulopathie de consommation. Le diagnostic repose sur l'imputabilité clinique et sur des examens de laboratoire. Malheureusement, les tests de laboratoire destinés à rechercher l'anticorps (test Elisa ou test d'agrégation plaquettaire) n'ont pas de sensibilité et de spécificité absolues. Pour dépister cette complication, il faut faire une numération des plaquettes deux fois par semaine au cours de tout traitement par héparine. En cas de suspicion diagnostique, il faut arrêter le traitement et envisager une autre solution thérapeutique (Orgaran®, Refludan®, AVK). La remontée des plaquettes 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement constitue le meilleur argument diagnostique a posteriori. Chaque fois que cela est possible, il est recommandé de documenter cette complication en recherchant l'anticorps par test Elisa et par test d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine. Seuls certains laboratoires spécialisés sont capables de réaliser ces examens.

Héparinothérapie et grossesse [8]

Puisque les AVK sont contre-indiquées pendant la grossesse, l'héparine est le traitement anticoagulant de choix chez la femme enceinte. L'HNF ne traverse pas la barrière placentaire et de nombreuses observations indiquent que les HBPM non plus. Beaucoup de médecins utilisent les HBPM au cours de la grossesse sans autres effets secondaires que ceux de toute héparinothérapie, malgré l'absence d'indication officielle. Les règles d'utilisation ne sont pas différentes de celles des traitements ordinaires.

Héparinothérapie et ostéoporose

Un traitement prolongé de plusieurs mois peut entraîner une ostéoporose. Le phénomène semble plus fréquent et important avec l'HNF qu'avec les HBPM.

Orgaran®

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

L'Orgaran® (ou danaparoïde sodique) est un mélange de plusieurs glycosaminoglycanes distincts de l'héparine. Il contient notamment de l'héparane sulfate qui active l'antithrombine et du dermatane sulfate qui active le second cofacteur de l'héparine. Sa distribution de poids moléculaire est comparable à celle des HBPM. La demi-vie de l'activité anti-Xa de l'Orgaran® est beaucoup plus longue que celle des HBPM puisqu'elle est de 25 heures. Ce médicament n'allonge pas ou très peu le TCA. Dans plus de 90 % des cas, il n'y a pas de réactivité croisée entre l'Orgaran® et les anticorps anti-héparine qui provoquent les thrombocytopénies immunoallergiques. Ce médicament constitue donc une option thérapeutique très utile lorsque ce diagnostic est évoqué.

UTILISATION PRATIQUE [1, 9]

L'Orgaran® peut s'utiliser dans la prévention des thromboses veineuses en chirurgie oncologique et orthopédique, ou à la place de l'héparine chez les malades qui ont des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine ou qui développent ce type de complication.

Dans les traitements préventifs standards, l'Orgaran® s'administre à une dose de 750 U anti-Xa deux fois par jour, par voie sous-cutanée. En cas de thrombopénie induite par l'héparine et dans le cadre d'un traitement préventif, cette dose est augmentée à 750 U anti-Xa trois fois par jour pour un poids inférieur à 90 kg, et à 1 250 U anti-Xa trois fois par jour si le poids est supérieur à 90 kg. Dans les traitements curatifs, la dose est de 2 000 U anti-Xa deux fois par jour pour un poids compris entre 60 et 90 kg. Ces doses sont plus faibles que celles des HBPM parce que la demi-vie de l'Orgaran® est beaucoup plus longue. En dehors de la numération des plaquettes biquotidienne, en cas d'utilisation dans un contexte de thrombopénie induite par l'héparine, il n'y a pas de surveillance biologique, sauf si l'on craint une accumulation chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal. Dans le cadre d'un traitement curatif, l'activité anti-Xa doit alors être comprise entre 0,6 et 1 U anti-Xa/mL.

Hirudine

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES [9]

L'hirudine est un polypeptide de 65 acides aminés extrait de la salive de la sangsue médicinale. L'hirudine se lie avec forte affinité à plusieurs domaines fonctionnels de la thrombine et l'inhibe. L'hirudine appartient à la classe des antithrombines directes, contrairement à l'héparine qui catalyse l'effet de l'antithrombine. L'hirudine est produite par technologie recombinante, et est disponible sous les noms de Refludan® et Revasc®.

Après administration intraveineuse, plus de 80 % du médicament disparaît rapidement du compartiment sanguin en quelques minutes. Cette disparition rapide est suivie d'une phase d'élimination plus lente. L'hirudine est éliminée par le rein. Il y a donc risque d'accumulation et de surdosage en cas d'insuffisance rénale. Il n'y a pas d'antidote à l'hirudine.

UTILISATION PRATIQUE [9]

Chacune des deux hirudines disponibles a des indications spécifiques.

Le Revasc® est indiqué dans la prévention des thromboses veineuses postopératoires après chirurgie orthopédique de la hanche et du genou. La dose est de 15 mg, deux fois par jour par voie sous-cutanée. La surveillance biologique est inutile sauf en cas d'insuffisance rénale où il y a risque d'accumulation. Le test de choix est ici le TCA qui ne doit pas dépasser le double du témoin. Un essai clinique a montré que l'hirudine était plus efficace qu'une HBPM dans la prévention des thromboses veineuses profondes proximales survenant au décours de la chirurgie orthopédique de la hanche. En raison de son coût élevé, ce médicament est réservé aux patients qui présentent un haut risque de thrombose veineuse : antécédents de maladie thromboembolique, état thrombophilique acquis ou constitutionnel.

Le Refludan® est indiqué dans le traitement des thromboses survenant dans un contexte de thrombopénie induite par l'héparine. Il n'y a en effet pas de réactivité croisée entre l'héparine et l'hirudine alors qu'elle est observée dans 5 à 10 % des cas avec l'Orgaran®. Le Refludan® s'administre en perfusion intraveineuse (0,15 mg/kg/h) après un bolus de 0,4 mg/kg. Il est recommandé de réduire la dose de 50 % lorsque la clairance à la créatinine est abaissée, comprise entre 45 et 60 mL/min et plus encore lorsque la clairance à la créatinine est inférieure. Le sujet âgé qui possède physiologiquement une clairance à la créatinine de l'ordre de 60-70 mL/min doit donc être traité par des doses inférieures aux doses indiquées ci-dessus. En raison du risque potentiel de surdosage et du risque hémorragique réel à ces doses élevées, le traitement doit être surveillé par le laboratoire.

Le seul test utilisable en routine est le TCA qui s'allonge significativement (1,5 à 2 fois le temps témoin) pour des concentrations faibles d'hirudine (0,1 à 0,5 µg/mL) puis perd de sa sensibilité pour des concentrations supérieures (> 2 µg/mL). Pour un traitement curatif, il semble que l'allongement souhaitable du TCA soit de 2,5 fois le temps du témoin, ce qui correspond à une

hirudinémie de 1 à 1,5 µg/mL. Un TCA à plus de trois fois le temps du témoin témoigne d'un surdosage important. Certains laboratoires peuvent mesurer l'hirudinémie en utilisant le test à l'écarine. L'hirudinémie est un complément utile au TCA pour surveiller un traitement curatif par l'hirudine.

Contrairement à l'héparine, l'hirudine prolonge très significativement le temps de Quick en l'absence d'AVK et augmente l'INR chez un patient traité par AVK. Ainsi, l'INR obtenu chez un malade traité par l'hirudine avant toute introduction d'AVK est déjà compris entre 1,5 et 2 ; sous AVK, l'hirudine peut augmenter de façon non spécifique l'INR à 3-4 alors que l'INR réel en l'absence d'hirudine est compris entre 2 et 3. Cela pose un problème réel lors du relais hirudine-AVK puisque la surveillance du traitement AVK est incertaine. On peut recommander de doser spécifiquement les facteurs VII, X et II qui sont vitamine K-dépendants, parce que la technique de dosage implique une dilution du plasma et qu'ainsi l'effet parasite de l'hirudine est amoindri.

Lorsque l'hirudine est prescrite pour traiter une thrombose chez un malade présentant une thrombopénie induite par l'héparine, l'introduction des AVK ne doit se faire que lorsque le chiffre des plaquettes commence à remonter, c'est-à-dire souvent entre le troisième et le sixième jour après le début du traitement par l'hirudine. Une introduction trop précoce pourrait aggraver le tableau clinique parce que les AVK font baisser les taux de protéine C avant de faire baisser le taux de facteurs II, IX et X dont la demi-vie est plus longue (24 à 60 heures) créant ainsi un déséquilibre en faveur de l'hypercoagulabilité. Ce déséquilibre peut être dangereux chez un malade dont les plaquettes et la surface endothéliale sont activées par les anticorps antihéparine.

Références

[1] Anonyme. Danaparoïde, un progrès en cas de thrombopénie de type II due à l'héparine. *Rev Prescrire* 1999 ; 19 : 419-422

[2] Cazaux V, Gauthier B, Elias A, Lefebvre D, Tredez J, Nguyen F et al. Predicting daily maintenance of fluindione, an oral anticoagulant drug. *Thromb Haemost* 1996 ; 75 : 731-733

[3] Fédération italienne des cliniques d'anticoagulant. Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale. 1re partie. *STV* 1998 ; 10 : 291-313

[4] Fédération italienne des cliniques d'anticoagulant. Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale. 2e partie. *STV* 1998 ; 10 : 360-373

[5] Fennerty A, Dolben J, Thomas P, Backhouse G, Bentley DP, Campbell IA et al. Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose. *Br Med J* 1984 ; 228 : 1268-1270

[6] Gruel Y. Thrombopénies induites par l'héparine. In : Aiach M, Guillin MC éd. La thrombose veineuse et ses traitements. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1999 : 87-94

[7] Hirsh J, Dalen JE, Anderson D, Poller L, Bussey HI. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998 ; 114 (suppl) : 445S-469S

[8] Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger CB, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1998 ; 114 (suppl) : 489S-510S

[9] Recommandations du groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Utilisation des traitements antithrombotiques en pratique médicale courante. Les héparines, les antivitamines K, les médicaments antiplaquettaires, les thrombolytiques, les nouveaux médicaments antithrombotiques. *STV* 2000